

ZUR DIAGNOSTISCHEN BEDEUTUNG
DER LH-AUSSCHIEDUNG IM 24-STD. - URIN
BEI NORMALPERSONEN
UND PATIENTEN MIT HYPOPHYSENTUMOREN

Christian Stein

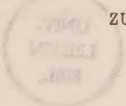
1978

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 26 81 77

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. EBERHARD BUCHBORN)

ZUR DIAGNOSTISCHEN BEDEUTUNG DER LH-AUSSCHIEDUNG
IM 24-STD.-URIN BEI NORMALPERSONEN UND PATIENTEN
MIT HYPOPHYSENTUMOREN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN



vorgelegt von
CHRISTIAN STEIN
aus München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. E. Buchborn

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. P.C. Scriba

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.2.1978



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Chemie des Luteinisierungshormons	3
1.2 Biologische Wirkung des Luteinisierungshormons	7
1.3 Die Bedeutung der Gonadotropinbestimmung bei raumfordernden Prozessen im Hypothalamus- hypophysenbereich	
Fragestellung der vorliegenden Arbeit	8
2. METHODIK	
2.1 Die immunochemische LH-Bestimmung im Urin	10
2.1.1 Urinsammlung	12
2.1.2 Äthanolextraktion	13
2.1.3 Testansatz	14
2.1.4 Empfindlichkeit, Richtigkeit und Präzision der immunochemischen LH-Bestimmung im Urin	15
2.2 Radioimmunologische LH-Bestimmung	17
2.3 Patienten und Auswahlkriterien	20
3. ERGEBNISSE	
3.1 Die LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin bei Normalpersonen	21
3.2 LH-Aktivität im 24-Std.-Urin und basale Serum-LH-Spiegel bei Patienten mit intra- und/oder suprasellären Tumoren vor und nach Hypophysen-OP	23
4. DISKUSSION	26
5. ZUSAMMENFASSUNG	36

LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548315_0019

LISTE DER ABBÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon = Vasopressin
HCG	Humanes Choriongonadotropin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HGH = STH	Human Growth Hormone
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
LH	Luteinisierendes Hormon
NNR	Nebennierenrinde
STH = HGH	Somatotropin
$T_3-^{125}J = T_3-^{125}$	Trijodthyronin- ^{125}J
TSH	Thyreotropin
m.	männlich
w.	weiblich
K	Korrelationskoeffizient
VK	Variationskoeffizient $(\frac{S}{\bar{x}} \cdot 100)$

1. E I N L E I T U N G

Im Jahre 1897 stellte Heape beim Studium der ovariellen Funktion des Kaninchens die Hypothese auf, daß sie von einem Faktor außerhalb der Ovarien, dem Enzym "Gonadin", reguliert würden. Cushing und Aschner beobachteten 1912 atrophische Veränderungen in den Gonaden von Hunden nach operativer Entfernung der Hypophyse. Später zeigte Smith 1926, daß Hypophysenextrakte die Gonadenfunktion von Ratten beeinflussen. Im gleichen Jahr führten Ascheim und Zondek (46) ihre Transplantationsversuche bei Mäusen durch und zogen den Schluß, daß der Hypophysenvorderlappen die Gonadenfunktion reguliert. Die selben Forscher entdeckten ein Jahr später im Harn von schwangeren Frauen das "Prolan" und inaugurierten den ersten biologischen Schwangerschaftstest. Etwas später benutzten Wiesner und Crew (45) in ihrer Arbeit über den "Rho-factor" (= FSH und LH) zum ersten Mal den Ausdruck "Gonadotropine". Im Jahre 1929 unterschieden dann Engle und Evans (8) das Choriumgonadotropin von den hypophysären Gonadotropinen. Das "Mosaik" der Gonadotropine wurde etwa bis zum Jahre 1934 vollständig. Es folgte bis 1960 eine Periode (43), in der hauptsächlich Methoden zur Reinigung, Isolierung und biologischen Bestimmung der Gonadotropine im Harn entwickelt worden sind. Die Entdeckung des immunochemischen Schwangerschaftstestes von Brody und Carlström und von Wide und Gemzell wie auch die Einführung der radio-

immunologischen Bestimmungsmethode des
Choriongonadotropins (HCG) und des LH in
biologischen Flüssigkeiten führte die immuno-
logische Ära in die Gonadotropinforschung ein
(44).

1.1 Chemie des Luteinisierungshormons (LH)

Die beiden gonadotropen Hormone LH (Luteinisierungshormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) wie auch das thyreotrope Hormon (TSH) sind Glykoproteine, also biopolymere, deren Polysacharidkomponenten kovalent mit der Polypeptidkette verbunden ist. Dank der Arbeiten von Li und Starman, Ward und Arnott, Papkoff und Samy und anderen wissen wir heute, daß diese hypophysären Glykoproteohormone ein ähnliches chemisches Bauprinzip aufweisen. Wie das Choriongonadotropin (HCG), ebenfalls ein Glykoprotein, setzen sie sich aus zwei chemisch verschiedenen Untereinheiten zusammen: Subunit Alpha und Beta genannt (2,26,28). Aus verständlichen Gründen sind Substanzen tierischen Ursprunges am vollständigsten untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, daß die chemischen Unterschiede zumindestens innerhalb der Säugetiere unerheblich sind (26). Das Schafs- wie auch das menschliche LH sind ein neutrales Protein, sein isoelektrischer Punkt liegt bei pH 7,1 bis 7,3. In der Ultrazentrifuge verhält es sich wie eine homogene Substanz mit einem Molekulargewicht von rund 30 000 in neutraler oder schwach alkalischer Lösung. Sein Kohlenhydratanteil beträgt etwa 15% und setzt sich aus Mannose, Galaktose, Glukosamin, Galaktosamin und Fukose zusammen. Sialinsäure konnte hierbei nicht von allen Forschern nachgewiesen werden (26). Es waren Li und Starman, die 1964 zuerst zeigten, daß LH in stark

saurer Lösung (pH 1,3) dissoziiert (18). Dieser Befund wurde später mit anderen Methoden bestätigt. Das Schafs-LH wie auch das menschliche LH, setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen mit jeweils einem Molekulargewicht von 15 000 (11,26,33). Nach einem Vorschlag von J.G.Pierce und H.Papkoff bezeichnet man die Untereinheiten, Subunits aller Glykoproteinhormone einheitlich Alpha und Beta, wobei Beta die hormonspezifische Subunit darstellt, also die, die dem Komplex die hormonelle Spezifität verleiht.

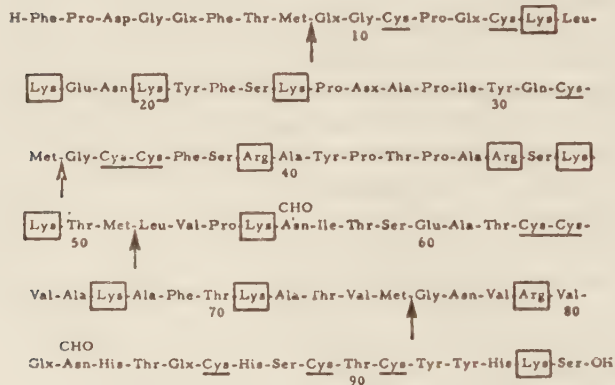


Abb.1. Primärstruktur des Alpha-LH (Schaf (26)).

Die Alpha-Subunit des menschlichen LH besteht aus 89 Aminosäuren. Zwei Kohlenhydratketten sind in Position 49 und 75 an Asparagin gebunden (23). Die Beta-Subunit setzt sich aus 115 Aminosäuren zusammen, eine Kohlenhydratkette ist in Stellung 13 mit Asparagin verbunden (26).

H-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys-Thr-Leu-Gln-
10
Glu-Asn-Pro-Phe-Phe-Ser-Gln-Pro-Gly-Ala-
20
Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly-Cys-Cys-Phe-
30
Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro-Leu-Arg-Ser-
40
CHO
Lys-Lys-Thr-Met-Leu-Val-Gln-Lys-Asn-Val-
50
Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys-Val-Ala-Lys-
60
Ser-Tyr-Asn-Arg-Val-Thr-Val-Met-Gly-Gly-
70
CHO
Phe-Lys-Val-Glu-Asn-His-Thr-Ala-Cys-His-
80
Ser-Cys-Thr-Cys-Tyr-Tyr-His-Lys-Ser-OH
89

Abb.2: Amino Acid Sequence
of Human ICSH- (23)

H-Ser-Arg-Glu-Pro-Leu-Arg-Pro-Tyr-Cys-His-Pro-Ile-Asn-Ala-Ile-
5 10 15
CHO
Leu-Ala-Val-Gln-Lys-Glu-Gly-Cys-Pro-Val-Cys-Ile-Thr-Val-Asn-
20 25 30
Thr-Thr-Ile-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Pro-Thr-Met-Met-Arg-Val-Leu
35 40 45
Gln-Ala-Val-Leu-Pro-Pro-Leu-Pro-Gln-Val-Cys-Thr-Tyr-Arg-Asp-
50 55 60
Val-Arg-Phe-Glu-Ser-Ile-Arg-Leu-Pro-Gly-Cys-Pro-Arg-Gly-Val-
65 70 75
Asp-Pro-Val-Ile-Ser-Phe-Pro-Val-Ala-Leu-Ser-Cys-Arg-Cys-Gly-
80 85 90
Pro-Cys-Arg-Arg-Ser-Thr-Ser-Asp-Cys-Gly-Gly-Pro-Lys-Asp-His-
95 100 105
Pro-Leu-Thr-Cys-Asp-Pro-Gln-His-Ser-Gly-OH
110 115

Abb.3: The Amino Acid Sequence
of Human ICSH- (23)

Die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen zeigten, daß die isolierten Untereinheiten fast keine biologische Aktivität besitzen. Rekombinationen führen jedoch zur Wiederherstellung der biologischen Aktivität. Bei diesen Rekombinationsversuchen zeigte sich auch, daß beim LH, FSH und HCG die spezifische Aktivität des jeweiligen Hormons durch Austausch der Alpha-Untereinheiten untereinander im wesentlichen nicht beeinträchtigt wird, im Gegensatz zu den Beta-

Untereinheiten (33). Diese Beobachtungen dokumentieren einerseits die Homologie der Alpha- und andererseits die Hormonspezifität der Beta-Untereinheiten. Auch die Alpha-Subunit von TSH ist fast identisch mit der Alpha-Subunit von LH beim Menschen.

Diese enge chemische Verwandtschaft der Alpha- und die Hormonspezifität der Beta-Untereinheiten offenbart sich auch in dem immunologischen Verhalten dieser Substanzen. Alpha-LH und Alpha-FSH z.B. zeigten in den entsprechenden radioimmunologischen Testen eine stärkere Kreuzimmunität als die Beta-Untereinheiten (33).

Fraction	Specific activity (U/mg ^a)	
	FSH	LH ^b
FSH- α + LH- β	n.d. ^c	4.6 (3.0- 8.3)
" " HCG- β	n.d.	18.0 (9.6-48.4)
LH- α + FSH- β	22.6 $\pm$ 5.0	1.2 (0.8- 1.9)
" " HCG- β	n.d.	7.9 (1.1-14.0)
HCG- α + LH- β	n.d.	6.9 (3.6-22.6)
" " FSH- β	53.4 $\pm$ 9.2	0.8 (0.4- 1.6)

^a NIH-FSH-S1 units $\pm$ SE or in NIH-LH-S1 units (95% confidence limits)

^b 1 unit NIH-LH-S1 = 588 IU 2nd-IRP-HMG

1 unit NIH-LH-S1 = 513 units HCG-2nd International Standard (Rosemberg, 1968; Butt *et al.*, 1965)

^c not detectable

Abb.4: Homologie der Alpha-Untereinheiten von FSH, LH und HCG (33)

Man kann also zusammenfassend folgendes sagen: Die beiden Gonadotropine LH und FSH sind aus zwei verschiedenen, nicht kovalent gebundenen Glykopeptiden zusammengesetzt. Bei den biologischen, immunologischen und chemischen Studien stellte sich die Homologie der Alpha- sowie die hormonspezifische Natur der Beta-Subunits heraus.

1.2 Biologische Wirkung des Luteinisierungshormons.

Das LH stimuliert die Testosteronproduktion in den Leydig'schen Zwischenzellen, daher auch der Name ICSH (Interstitielle Zellen Stimulierendes Hormon) und die Biosynthese von Progesteron im Corpus luteum. Bei der Frau ist es zusammen mit dem FSH an den ovulationsauslösenden Mechanismen entscheidend beteiligt. In der Mitte des Zyklus kommt es zu einer starken, nur kurzfristig nachweisbaren Zunahme des LH und FSH im Blut und Urin.

Applikation von LH führt bei Meerschweinchen zu einer Steigerung der RNS- und der Proteinsynthese im Ovar und im Uterus, im Gegensatz zu anderen Organen (Hirnrinde, Hypothalamus, Hypophyse, Nebenniere, Leber) (37), während es in vitro mit Ovarien inkubiert eine Erhöhung der Laktatproduktion (13), der Glukoseaufnahme und der Phosphorylaseaktivität (34) bedingt. In vitro Versuche zeigten ebenfalls, daß LH die Aktivität der Adenylcyclase und die Bildung von cyclischem AMP signifikant steigert (5,16,21). Das aktive Prinzip scheint hierbei die Beta-Untereinheit zu sein, während die Alpha-Subunit diesbezüglich keinerlei Effekte zeigt (33). Das gleiche gilt auch für die starke lipolytische Aktivität von LH (10).

1.3 Die Bedeutung der Gonadotropinbestimmung bei raumfordernden Prozessen im Hypothalamus-Hypophysenbereich.

Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Nach alter klinischer Erfahrung stellt der sekundäre Hypogonadismus bei Hypophysentumoren meist das erste Symptom der sich manifestierenden Krankheit dar (39). Der frühzeitige Nachweis also einer gestörten gonadotropen Funktion und die Möglichkeit diese Funktionsstörung in dem System ZNS - Hypothalamus-Hypophyse genauer zu lokalisieren ist in diesen Fällen von großem klinischen Interesse. Die Gonadotropinbestimmung in biologischen Flüssigkeiten sollte dazu beitragen einerseits Tumoren im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich möglichst früh zu entdecken, andererseits die Vollständigkeit der Hypophysenentfernung bei der Operation zu kontrollieren. Eine empfindliche Meßmethode gibt uns ferner die Möglichkeit mit Hilfe von geeigneten Funktionstesten eine Reihe von klinisch bedeutsamen pathophysiologischen Zusammenhängen zu studieren:

1. Zu welchem Zeitpunkt und in welchem Ausmaß führen die verschiedenen Hypophysentumoren zu einer Störung der Gonadotropinsekretion?
2. Wie ist die zeitliche Beziehung zwischen einer nachweislich gestörten Gonadotropinsekretion und dem Auftreten der klinischen Symptomatik im Sinne eines sekundären Hypogonadismus?

3. Und überhaupt auf welche Weise kommt es zu einer verminderten Gonadotropinsekretion bei raumfordernden Prozessen?

Diese Arbeit hatte zum Ziel, die LH-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin bei Normalpersonen und Patienten mit Hypophysentumoren zu bestimmen, die Qualität der immunochemischen LH-Bestimmung im Urin an Hand dieser Ergebnisse zu überprüfen und mit den radioimmunologisch gemessenen Serum-LH-Spiegeln zu vergleichen.

2. M E T H O D I K

2.1 Die immunochemische LH-Bestimmung im Urin

Im Jahre 1961 entwickelten die schwedischen Forscher Wide und Gemzell (44) eine immunochemische Methode zum Nachweis des Choriongonadotropins (HCG) im Urin schwangerer Frauen. Die chemische Verwandtschaft von HCG und LH ermöglichte es, diese Methode auch zur Bestimmung des LH im Urin einzusetzen. Diese Bestimmungsmethode beruht auf der Agglutination von Erythrozyten, die an ihrer Oberfläche LH-Moleküle tragen. Spezifische Antikörper können sich mit diesen LH-Molekülen verbinden und so "Antikörper-Brücken" zwischen den mit Antigen beladenen Erythrozyten entstehen lassen, d.h. die Präzipitation des Antigen-Antikörper-Komplexes findet gewissermaßen auf der Oberfläche korpuskulärer Elemente statt (43).

Im konkreten Fall wird einer Suspension von Erythrozyten, die an ihrer Oberfläche LH-Moleküle tragen, eine Lösung hinzugesetzt, die spezifische Antikörper in einer geeigneten Konzentration enthält. Die gebildeten Antigen-Antikörperkomplexe bleiben an der Oberfläche der Erythrozyten haften. Da sich jeweils ein Antikörpermolekül mit mehreren LH-beladenen Erythrozyten verbinden kann, bildet sich in diesem Fall ein zusammenhängendes Netzwerk (32), das eine homogene Trübung der Lösung bewirkt und sehr langsam zu Boden sinkt. Enthält die wäßrige Phase, in der

die mit LH-Molekülen beladenen Erythrozyten suspendiert sind, freie LH-Moleküle, verbindet sich ein Teil der hinzugesetzten LH-Antikörper mit diesen LH-Molekülen. Die noch frei verfügbaren Antikörper reichen nicht aus, alle Erythrozyten miteinander zu verbinden und ein vollständiges Netzwerk zu bilden. Eine Anzahl von Erythrozyten bleibt also auf diese Weise ungebunden und sedimentiert einzeln. Wählt man als Gefäß für diese Reaktion ein Röhrchen mit halbkugelförmigem Boden (32), so entsteht in diesem Fall eine charakteristische Ringbildung.

Kommt es also zu einer vollständigen Agglutination der Erythrozyten, d.h. bildet sich ein zusammenhängendes Netzwerk, das schließlich zu Boden sinkt, bedeutet dies, daß in der Lösung keine freien LH-Moleküle vorhanden sind. Im umgekehrten Fall entsteht auf dem halbkugeligen Gefäßboden durch Sedimentation von nicht gebundenen Erythrozyten ein charakteristischer Ring (Bild).

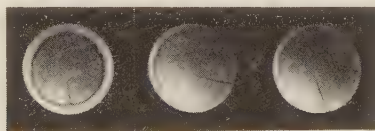


Abb.5: Links: Sedimentationsring, wenn Testansatz 0,6 LH IU (II IRP-HMG) enthält. Die beiden weiteren Bilder rechts zeigen eine unvollständige Hämagglutinationshemmung ohne deutliche Ringbildung

Da die von uns benutzten Reagentien (Erythrozyten mit LH-Molekülen an ihrer Oberfläche, Antikörper-Lösung, Testansatz "Pregnostikon", Organon, München-Pasing) eine untere Empfindlichkeitsgrenze von 1 IE äqui-

valent LH pro ml aufweisen, war es notwendig, um die Empfindlichkeit zu steigern, das LH aus dem Urin zu extrahieren. Wir benutzten hierzu die Äthanolextraktion.

2.1.1 Urinsammlung

Urin wurde über drei Tage in entsprechenden Plastikgefäßen gesammelt. Die jeweilige Tagesmenge wurde im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4° Celsius aufbewahrt. Die Vollständigkeit der Urinsammlung wurde durch die Bestimmung der Kreatininausscheidung im 24-Std.-Urin kontrolliert.

2.1.2 Äthanolextraktion

Die verbreitesten Verfahren für die Extraktion hypophysärer Gonadotropine aus dem Urin sind nach Loraine und Mackay (1961: 20) folgende:

1. Die Kaolin-Aceton-Methode von Loraine und Brown (1959)
2. Die Kaolin-Aceton-Methode von Albert (1956)
3. Die Gerbsäure-Methode von Johnson (1958)
4. Die Benzoe-Wolframsäure-Methode von Butt (1958)
5. Die Alkohol-Methode von Klinefelter und Mitarbeiter (1943)
6. Die Attapulgit-Methode von Salhanick (1961)

All diesen Extraktionsmethoden liegt entweder eine Fällung durch organische oder anorganische Reagenzien oder Adsorption an inerte Substanzen oder Ultrafiltration zu Grunde. Nach Ansicht sämtlicher Autoren, die sich mit diesem Thema befaßten, läßt sich hinsichtlich Zuverlässigkeit und praktischer Anwendbarkeit dieser Verfahren kein signifikanter Unterschied in den Resultaten feststellen.

Die Gesamt-24-Stunden-Urinmenge wird nach Einstellung auf pH 4 (5N HCL) mit 4 Volumen 96 % Äthanol versetzt. Frühestens 12 Stunden später wird nach Zentrifugieren (10 Min. 5 000 U/Min.) der Überstand verworfen und das Präzipitat 2 Stunden mit 70 ml 34% Äthanol gerührt. Nach erneutem Zentrifugieren (10 Min. 5 000 U/Min.)

setzt man dem Überstand 0,4 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und das 1,5-fache Volumen 96% Äthanol zu. Diese Lösung läßt man mindestens 12 Stunden bei 4° C stehen. So dann wird nochmals zentrifugiert (10 Min. 5.000 U/Min.) und der Niederschlag zweimal mit 1:1 Äthanol/Äther und einmal mit Äther gewaschen. Die so erhaltene Trokensubstanz wird in 5 ml Aquabidest aufgelöst. Hiervon werden im allgemeinen 0,1, 0,2 oder 0,3 ml im Test eingesetzt.

2.1.3 Testansatz

Wir gingen nach folgendem Schema vor:

1. Den Flaschen mit trockengefrorenen Erythrozyten werden 4 ml Puffer zugefügt. Man schüttele solange, bis die Suspension homogen ist.
2. Die Ampulle mit dem halbkugelförmigen Boden, die das lyophilisierte Antiserum enthält, wird geöffnet in den Halter eingesetzt.
3. In die Ampulle werden, wie oben beschrieben, 0,1 - 0,3 ml der zu prüfenden Lösung pipettiert und sofort 0,4 ml der homogenisierten Erythrozyten-Suspension beigelegt.
4. Der Halter wird etwa 1 Minute geschüttelt.
5. Der Halter darf während der nächsten 2 Stunden weder auf einen anderen Platz gestellt noch auf andere Art bewegt werden. Nach Ablauf dieser Zeit wird die Ringbildung beurteilt.

2.1.4 Empfindlichkeit, Richtigkeit und Präzision der immunochemischen LH-Bestimmung im Urin

Um möglichst konstante Verhältnisse bezüglich der Spezifität und Reinheit der Antikörper und der sensibilisierten Erythrozyten zu gewährleisten, benutzen wir immer die gleiche Charge Pregnosticon, deren Empfindlichkeit mit Hilfe eines HMG-Standards vorher genau ermittelt worden ist. Abb 1 zeigt den Sedimentationsring, der sich beim Vorhandensein von 0,6 IU LH (II IRP-HMG) in 0,1, 0,2 oder 0,3ml Lösung im Testansatz regelmäßig bildet. Die Hemmung der Hämagglutination ist unvollkommen und der Ring wird unscharf (Abb. 5), sobald die LH-Konzentration die kritische Grenze von 0,6 IU/0,3ml unterschreitet. Man könnte versuchen, die LH-Nachweisgrenze für die gesamte 24-Std.-Urinmenge dadurch zu erniedrigen, d.h. die Empfindlichkeit erhöhen, indem man die Trockensubstanz in einem kleineren Volumen als in 5,0ml Aqua bidest auflöst. Es ist jedoch nicht immer möglich, den Extrakt in weniger als in 5,0ml bidestiliertem Wasser vollkommen aufzulösen. So lassen sich noch 10 IU eq LH im 24-Std.-Urin nachweisen. Ein Wiederfindeversuch diente der Bestimmung der Richtigkeit der Methode und deren Präzision.

Hierbei wurden 10 x 500ml Urin jeweils 20 IU LH (II IRP-HMG) zugesetzt. Der Urin stammte von einem hypophysektomierten Patienten mit Diabetes insipidus,

mit einer täglichen Urinmenge von mehr als 5 Ltr. Sollte dennoch eine endogene LH-Produktion vorliegen, spielte sie bei der extrahierten Menge von 500ml kaum eine Rolle. Wir fanden hierbei einen Mittelwert ($\bar{x}$) von 17,6 IU eq LH, die Standardabweichung (s) betrug $\pm 1,3$, der VK 7,4 %.

Die Hämagglutinationshemmungsreaktion erlaubt als fixiertes Endpunktsystem nicht eine stufenlose quantitative Bestimmung (43). Dies wurde erst durch die Einführung der radioimmunologischen Technik von Yalow und Berson 1960 möglich.

2.2 Radioimmunologische LI-Festimmung

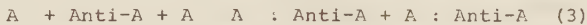
Im einfachsten Fall kann man die Vorgänge beim Radioimmunoassay folgendermassen beschreiben: Ein radioaktiv markiertes Peptid A^+ reagiert mit Antikörpern Anti-A, die durch Immunisierung mit dem nicht markierten Peptid A als Antigen gewonnen wurden. Es bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex:



Der gleiche Komplex bildet sich auch mit dem nicht markierten Peptid:



Läßt man A, A und Anti-A miteinander reagieren und varriert dabei die Konzentration von A, während die von A und Anti-A immer konstant bleibt, dann nimmt die Konzentration des Radioaktiven Antigen-Antikörper-Komplexes umsomehr ab, je größer die Menge des zugesetzten nicht markierten Peptides A ist:



Wenn man also A und Anti-A konstant hält, ist die Konzentration des radioaktiven Antigen-Antikörper-Komplexes ($A : \text{Anti-A}$) nach Gleichung (3) unter Gleichgewichtsbedingungen von der Menge des zugesetzten, nicht markierten Antigens A abhängig. Man kann nun eine Standardkurve erstellen in der Form, daß der jeweiligen Konzentration von A (Eichlösung) die entsprechende Konzentration von $A : \text{Anti-A}$ entgegengesetzt wird. Ist die Menge des zugesetzten Antigens A (Probe) unbekannt, so kann sie mit Hilfe dieser

Standardkurve aus der jeweils gemessenen A : Anti-A-Konzentration berechnet werden. Die grundlegende Voraussetzung hierzu ist, daß die Antikörper in gleicher Weise mit dem markierten wie auch mit dem nicht markierten Antigen (Hormon) reagieren. Das braucht jedoch nicht immer der Fall zu sein. Zum Beispiel kann die Markierung des Antigens mit radioaktiven Isotopen zu einer Strukturänderung des Antigenmoleküls führen und so unterschiedliche Gleichgewichtskonstanten in den Reaktionen (1) und (2) bewirken. Ein weiterer komplizierender Umstand kann darin liegen, daß das zur Erstellung der Standardkurve zugesetzte, nicht markierte Antigen mit dem Antikörper anders reagiert als das in den biologischen Flüssigkeiten zu bestimmende Antigen. Und schließlich ist es möglich, daß die Antikörper nicht nur mit dem Antigen A, sondern auch mit anderen Substanzen in der zu messenden Flüssigkeit reagieren. Aus diesen Gründen wurde die Frage der immunologischen Homogenität in unserem Test besonders aufmerksam untersucht.

Die Messung des jeweils bei den verschiedenen Mengen von zugesetzten A-gebildeten A : Anti-A-Komplexes (3) ist die Voraussetzung zur Erstellung einer Standardkurve. Hierzu ist die Trennung des Antigen-Antikörper-Komplexes von nicht gebundenen, freien Antigen notwendig. Zu diesem Zweck sind eine Reihe von Methoden entwickelt worden (). Wir wenden die Doppelantikörpermethode an. Hierbei werden mit Hilfe

eines spezifischen Antikörper-gerichteten Antikörpers, des "zweiten" Antikörpers, die löslichen Antigen- (antigenspezifische) Antikörper I-Komplexe präzipitiert und gemessen, während das nicht gebundene "freie" Antigen in Lösung bleibt und verworfen wird. Die Trennung des gebundenen vom freien Antigen mittels eines zweiten präzipitierenden Antikörpers, die Doppelantikörpermethode, ist sehr flexibel und gilt bezüglich der Empfindlichkeit, Spezifität, Präzision, Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zur Zeit als unübertrefflich (22).

2.3 Patienten und Auswahlkriterien

Wir teilten das Normalkollektiv in vier Gruppen ein. Die Gruppe der Frauen im gravidationsfähigen Alter "JF" umfasste 21 Personen vom 15. bis zum 34. Lebensalter. Die Gruppe der Frauen in der Menopause "AF" 19 Personen vom 47. bis zum 69. Lebensalter.

Die Männer wurden willkürlich nach dem Alter in eine Gruppe "JM" 21 Probanden vom 20. bis zum 35. Lebensalter und in die Gruppe "AM" 15 Probanden vom 42. bis zum 77. Lebensalter geteilt. Bei allen Personen wurden ferner die gesamte Tagesurinmenge, die entsprechende Kreatinin- und LH-Ausscheidung sowie der Mittelwert der LH-Aktivität an den einzelnen Tagen gemessen.

Die Gruppe der kranken Patienten wurde in solche mit einem "hormoninaktiven" Tumor oder "hormonaktiven" Tumor unterteilt. Jeweils wurden bei den Gruppen der Frauen oder Männer die Werte im Urin oder Serum vor der OP oder danach bestimmt. Der Urin wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt und jeweils der Kreatininwert bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte um 9⁰⁰ und 16⁰⁰ des selbigen Tages.

Wir bestimmten bei 38 Patienten, 21 Männer zwischen 16 und 69 Jahren und 17 Frauen zwischen 16 und 70 Jahren, mit "hormoninaktiven" Tumoren die LH-Werte im Urin oder im Serum. Bei den Patienten mit "hormonaktiven" Tumoren waren es 16 Personen, davon waren 9 Männer zwischen 20 und 65 Jahren und 7 zwischen 36 und 69 Jahren.

3. E r g e b n i s s e

3.1 Die LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin bei Normalpersonen

Die Kreatininausscheidung an den einzelnen 24-Std.-Perioden schwankt zwischen 0,5 und 2,9 g. Der prozentuale Anstieg zum niedrigsten Tageswert (= 100 %) beträgt 169 % (Tab. 1 bis 4).

Die LH-Ausscheidung variiert ebenfalls sehr stark (Tab. 1 bis 4), der Quotient des höchsten zum niedrigsten beobachteten Wert während der dreitägigen Sammelperiode bewegt sich zwischen 1 und 7,5. Zusätzlich ließ sich an einer oder zwei 24-Std.-Sammelperioden keine LH-Aktivität im Urin nachweisen. Bei insgesamt 235 Einzelbestimmungen der Lh-Aktivität im 24-Std.-Urin konnten wir 17 mal, bei 7,2 % kein LH im Urin nachweisen. Die "O"-LH-Aktivitäten wurden vorwiegend in der Gruppe der "Fertilen Frauen" 15,4 % und der "Alten Männer" 11,1 % beobachtet. Der entsprechende prozentuelle Anteil in der Gruppe der "Jungen Männer" war 1,4 %, in der der "Alten Frauen" 1,8 % (Tab. 1 bis 4).

In den Tabellen 1 bis 4 sind ebenfalls die Mittelwerte der LH-Aktivitäten im Urin aus den einzelnen Bestimmungen während der dreitägigen Sammelperiode bei den vier verschiedenen Gruppen des Normalkollektivs dargestellt. Auch die Mittelwerte streuen weit und sind weder normal noch logarithmisch verteilt. Die Rang-Varianz-Analyse nach Kruskal-Wallis ergab beim Vergleich der Gruppen "Jüngere

Tabelle I

Normalpersonen
(Junge Frauen)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
1. M.A. 15 J	120,0 0 15,0	45,0	960 750 690	1,01 1,54 --
2. H.M. 20 J	72,0 64,0 40,0	58,7	540 550 600	1,23 1,34 1,33
3. S.M. 20 J	15,0 108,0 60,0	61,0	550 410 550	-- -- 0,91
4. S.A. 20 J	9,0 9,0 9,0	9,0	695 820 1030	0,86 1,00 1,09
5. F.R. 21 J	0 40,0 60,0	33,3	640 990 920	0,90 1,11 --
6. L.A. 22 J	40,0 60,0 60,0	53,3	550 500 560	1,25 1,28 1,28
7. L.Ch. 24 J	120,0 15,0 40,0	58,3	1440 1415 1740	1,35 1,10 1,45

Normalpersonen
(Junge Frauen)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
8. I 25 J	100,0 100,0 100,0	100,0	590 950 760	-- -- --
9. H.U. 25 J	60,0 60,0 120,0	100,0	670 1420 750	0,90 0,95 0,87
10. H.U. 26 J	60,0 84,0 48,0	64,0	1195 600 1480	-- 0,92 1,06
11. W.A. 27 J	48,0 15,0 40,0	34,3	400 335 315	0,98 0,86 1,13
12. K.K. 29 J	120,0 120,0 60,0	100,0	990 800 1010	0,83 0,99 0,79
13. H.S. 30 J	100,0 84,0 0	61,3	770 910 340	1,42 1,31 0,79
14. E.R. 30 J	0 40,0 60,0	33,3	690 790 420	1,22 1,01 0,85

Normalpersonen
(Junge Frauen)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin dm 24 Std.-Urin in g
15. H.D. 31 J	40,0 0 0	13,3	830 885 770	1,11 1,08 1,22
16. M.H. 31 J	40,0 15,0 0	18,3	1400 1400 1275	0,84 0,78 0,95
17. E.A. 31 J	10,0 12,0 15,0	12,3	760 1015 1080	1,09 1,22 1,05
18. A.H. 32 J	60,0 0 120,0	60,0	1200 1020 580	1,33 0,91 1,01
19. F.E. 33 J	0 60,0 60,0	40,0	920 590 830	1,99 1,39 1,46
20. H.F. 34 J	15,0 0 120,0	45,0	650 830 1060	0,79 1,34 1,69
21. H.	40,0 60,0 15,0 15,0 40,0	34,0	480 730 590 430 720	1,01 1,18 1,23 1,10 1,19

Tabelle II

Normalpersonen
(Alte Frauen)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
1. L.M. 47 J	300,0 300,0 120,0	240,0	320 370 345	1,08 1,24 1,00
2. R.T. 52 J	40,0 120,0 60,0	73,3	1330 550 680	0,99 1,04 1,00
3. K.G. 57 J	120,0 40,0 15,0	58,3	1800 1580 1850	1,15 1,07 0,81
4. S.B. 57 J	75,0 48,0 0	41,0	1010 1540 1150	0,99 1,09 0,94
5. I.M. 57 J	360,0 104,0 300,0	254,6	895 780 890	-- 1,12 --
6. H.F. 60 J	15,0 120,0 120,0	85,0	1080 580 1140	1,08 0,90 1,03
7. S.F. 61 J	60,0 40,0 300,0	133,3	1440 1300 1195	1,04 0,91 1,17

Fortsetzung Tabelle II

Normalpersonen
(Alte Frauen)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
8. S.B. 61 J	300,0 300,0 85,7	228,6	540 530 700	1,32 1,46 1,47
9. W.B. 63 J	120,0 120,0 144,0	128,0	920 750 500	1,20 1,34 0,34
10. H.M. 63 J	120,0 60,0 300,0	160	1010 1230 1180	0,93 0,54 0,87
11. K.G. 63 J	15,0 60,0 30,0	35,0	1040 870 980	0,75 0,67 0,88
12. O.T. 64 J	60,0 20,0 20,0	33,3	1060 1435 960	0,85 0,77 0,64
13. S.K. 66 J	120,0 400,0 300,0	273,3	1020 1040 1060	0,51 0,67 0,56
14. P.M. 66 J	420,0 120,0 120,0	220,0	1140 1775 1515	-- -- 0,70

Normalpersonen
(Alte Frauen)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
15. D.M. 66 J	300,0 300,0 30,0	210,0	600 760 1380	1,03 1,16 1,50
16. K.S. 66 J	120,0 -- 120,0	120,0	640 790 960	0,65 0,60 0,07
17. S.A. 68 J	60,0 60,0 60,0	60,0	770 1000 650	1,08 1,16 0,87
18. J.H. 69 J	72,0 60,0 --	66,0	450 560 875	0,63 0,61 1,06
19. B.	100,0 30,0 60,0	63,3	875 390 480	-- -- --

Tabelle III

Normalpersonen
(Junge Männer)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
1. Sch.G. 20 J	100,0 100,0 30,0	76,6	450 515 430	1,23 1,35 0,89
2. W.L. 22 J	60,0 40,0 40,0	46,6	1630 1840 1420	1,63 1,21 2,10
3. B.R. 24 J	60,0 40,0 60,0	53,3	965 1050 820	1,47 1,13 1,26
4. P.G. 24 J	120,0 30,0 75,0	75,0	1500 1940 895	1,53 1,69 1,24
5. V. M.H. 25 J	40,0 15,0 60,0	38,3	990 635 1160	1,68 1,57 1,69
6. D.Ch. 25 J	48,0 120,0 40,0	69,3	840 1150 1000	1,46 1,38 1,46
7. B.H.-J. 26 J	100,0 60,0 84,0	81,3	1155 1095 810	2,38 2,01 1,65

Normalpersonen
(Junge Männer)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
8. V.R. 26 J	60,0 -- 30,0	45,0	610 680 1080	1,73 1,16 1,56
9. H.K. 27 J	-- 75,0 100,0	87,5	1980 2425 1075	2,46 2,33 2,37
10. M.E. 27 J	100,0 100,0 120,0	106,6	1000 1450 930	1,86 1,77 1,67
11. R.M. 28 J	75,0 60,0 60,0	65,0	1100 1640 1540	2,26 2,93 2,59
12. W.E. 29 J	0 36,0 30,0	22,0	770 595 665	1,35 1,31 1,65
13. J.F. 30 J	60,0 30,0 40,0	46,6	935 680 1300	2,13 1,56 1,77
14. T.H. 30 J	60,0 40,0 40,0	46,6	1335 1655 1180	1,67 1,99 1,49

Normalpersonen
(Junge Männer)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
15. B.Ch. 30 J	30,0 30,0 60,0	40,0	1500 1170 2070	2,01 1,76 2,28
16. G.A. 31 J	40,0 30,0 30,0	33,3	1820 1420 1870	1,06 1,22 1,68
17. K.H. 31 J	40,0 72,0 30,0	47,3	1950 2900 1950	0,99 0,75 1,21
18. B.P. 33 J	100,0 40,0 60,0	66,6	1040 1350 1515	1,60 1,49 1,53
19. S.P. 33 J	-- 150,0 40,0	95,0	1980 1300 1740	1,89 1,59 1,88
20. N.A. 33 J	40,0 120,0 60,0	73,3	1440 920 960	1,52 1,80 1,98
21. S.A. 35 J	15,0 30,0 100,0	48,3	585 1600 920	1,61 1,64 1,76

Tabelle IV

Normalpersonen
(Alte Männer)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
1. Sch. 42 J	0 30 0	10	850 660 1150	1,92 1,72 2,54
2. G.R. 44 J	120,0 60,0 30,0	70,0	995 830 1335	1,43 1,26 1,28
3. P. A. 45 J	60,0 60,0 30,0	50,0	1890 1360 1955	2,12 1,61 1,49
4. T.J. 51 J	15,0 60,0 30,0	35,0	380 630 320	0,66 0,98 --
5. H.A. 51 J	60,0 60,0 60,0	60,0	770 1010 1260	1,42 1,67 1,36
6. K.K. 55 J	15 15 10	13,3	950 810 640	1,12 1,23 0,81
7. St.G. 56 J	40,0 0 0	13,3	860 1035 920	1,15 1,12 1,32

Normalpersonen
(Alte Männer)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin im 24 Std.-Urin in g
8. G.G. 58 J	56,0 42,0 60,0	52,6	-- -- --	1,23 1,26 1,36
9. L.R. 58 J	15 40 0	18,3	1150 1320 2075	1,12 1,58 1,54
10. E.J. 60 J	15 60 60	45	2015 2000 1895	1,41 1,24 0,99
11. R.B. 63 J	30,0 18,0 15,0	21,0	1275 1285 1030	1,12 0,90 0,95
12. B.G. 64 J	60,0 40,0 56,0	52,0	1010 1020 1195	1,33 1,06 1,36
13. H.R. 65 J	60,0 60,0 30,0	50,0	1065 765 835	1,24 1,15 0,80

Normalpersonen

(Alte Männer)

Name	IELH/24 Std.-Urin	$\bar{x}$	24 Std.-Urinmenge in ml	Ausgeschiedenes Kreatinin dm 24 Std.-Urin in g
14. B.A. 67 J	15,0 60,0 60,0	45,0	1070 960 1470	1,16 1,17 1,59
15. B.O. 77 J	120,0 60,0 60,0	80,0	610 925 800	0,98 1,01 --

Männer", "Ältere Männer", "Fertile Frauen" keinen statistisch signifikanten Unterschied (n-Wert 5,31). Anders verhält sich die Gruppe der Frauen in der Menopause, deren Werte meistens höher sind und außerhalb des Verteilungsbereiches der übrigen Gruppen liegen.

Aus der Verteilung der entsprechenden Kreatinin- und LH-Werte (Tab. 1 bis 4) wird offenbar, daß es keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der ausgeschiedenen Kreatininmenge und der LH-Aktivität im 24-Std.-Urin geben kann. Geringe Unterschiede in der Kreatininausscheidung gehen auch beim selben Patienten mit sehr starken Schwankungen der entsprechenden LH-Aktivität einher.

3.2 LH-Aktivität im 24-Std.-Urin und basale Serum-LH-Spiegel bei Patienten mit intra- und/oder suprasellären Tumoren vor und nach Hypophysen-OP.

In der Tabelle V sind die mit der Hämagglutinationshemmungs-Fraktion gemessenen LH-Aktivitäten im 24-Std.-Urin an drei aufeinanderfolgenden Sammelperioden angeführt und ebenso die radioimmunologisch in dieser Periode bestimmten LH-Spiegel im Serum bei 38 Patienten (21 Männer 16 - 69 Jahre alt und 17 Frauen 16 - 70 Jahre alt) mit Hypophysentumoren, die klinisch keine Symptome eines Hormonhypersekretionsyndroms aufweisen und bei 16 Patienten (9 Männer 20 - 65 Jahre alt und 7 Frauen 36-64 Jahre alt), die das Bild einer Akromegalie zeigten.

Wie aus der Tabelle V zu ersehen ist, wurden bei den Patienten mit "hormon-inaktiven" Hypophysentumoren 42 Einzelbestimmungen der LH-Aktivität im 24-Std.-Urin vor der Hypophysen-Operation durchgeführt, die in 52,4 % (= 25 Bestimmungen) einen Wert kleiner als 10 IU LH ergaben. Ein etwa gleich hoher Prozentsatz von 50% an LH-Aktivität kleiner als 10 IU (7 von 14 Patienten) ergibt sich, wenn man nunmehr die Mittelwerte aus den drei darauffolgenden 24-Std.-Urin-Bestimmungen in Rechnung stellt. Bei 10 Patienten dieser Gruppe war es uns möglich, während der Urin-Sammelperiode den Serum-LH-Spiegel mehrmals zu bestimmen (insgesamt 53 Serum-LH-Bestimmungen).

Alle einzelnen Serum-LH-Werte und natürlich auch die Mittelwerte aus den bei jedem Patienten wiederholt durchgeführten Messungen fanden sich innerhalb des Normalbereiches.

Bei 32 Patienten konnten wir nach dem operativen Eingriff an der Hypophyse LH-Messungen im Urin durchführen. Hierbei fand sich in 57,7 % der einzelnen Bestimmungen eine LH-Aktivität kleiner als 10 IU (52 von 90 Bestimmungen), während die Berechnungen aus den Mittelwerten in 50 % einen erniedrigten Wert, kleiner als 10 IU, zeigten. Bei 22 dieser Patienten war es möglich, gleichzeitig auch den Serum-LH-Spiegel wiederholt zu bestimmen. Von den insgesamt 106 einzelnen Bestimmungen fanden sich 49 (46,2 %) unterhalb des Normalbereiches ($\bar{x} \pm 25$), während die aus jedem Patienten wiederholt durchgeführten Messungen berechneten Mittelwerte nur in 36,3 % (8 Patienten) sich niedriger als die unterste Grenze des Normalbereiches auswiesen.

Von den insgesamt 16 Patienten mit der Akromegalie konnten wir 12 vor jeglichem Op-Eingriff an der Hypophyse untersuchen. Hiervon fanden sich bei 70,3 % der einzelnen Bestimmung der LH-Aktivität im Urin niedrigere Werte als 10 IU/24-Std.-Urin (19 von 27 Bestimmungen). Die Mittelwerte aus den einzelnen 24-Std.-Bestimmungen bei den jeweiligen Patienten zeigten zu 66,6 % (8 von 12) dieses Verhalten. Bei 4 von diesen Patienten wurden,

wie oben beschrieben, wiederholte Bestimmungen (22) des Serum-LH-Spiegels durchgeführt. Sowohl die einzelnen Werte als auch die jedem Patienten entsprechenden Mittelwerte (Tab. V) fanden sich im Normbereich. Nach der Hypophysen-Operation wurden ebenfalls 12 Patienten untersucht. Die einzelnen Urinwerte zeigten zu 52,7 % (19 von 36) die entsprechenden Mittelwerte zu 50 % (6 von 12) eine LH-Aktivität kleiner als 10 IU/24-Std.-Urin. Im Serum dagegen fanden sich nur 6,8 % der einzelnen Bestimmungen (3 von 44) und 11,1 % der Mittelwerte (1 von 9) erniedrigt.

In der Tabelle V sind ebenfalls zu jedem Patienten neben der genauen Diagnose auch Angaben über die Sellagröße (Röntgenbefund), Chiasmasyndrom (Perimetriebefund der Augenklinik der Univ. München), die Wachstumshormonsekretion und das Vorliegen einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz oder einer sekundären Hypothyreose enthalten. Die Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion erfolgte nach dem Verlauf der Serumkortisolwerte beim ACTH- und Insulinhypoglykämietest, die Schilddrüsenfunktion nach der Höhe des PB-127I- und T_3 -in Vitro-Test-Wertes sowie nach der Höhe des TSH-Serumspiegels vor und nach 200 mg TSH i.v. (Pickard). Die Wachstumshormonsekretion wurde durch die Insulinhypoglykämie oder den Argininstimulationstest geprüft (Bottermann und Werder). Alle diese Untersuchungen und Hormonbestimmungen im Serum wurden in unserer Klinik durchgeführt.

Serum-LH-Basalwerte intra- und/oder suprasellärer Tumoren

Op = Hypophyseoperation

S.n. = Sella normal

S.vergr. = Sella vergrößert

Ch.-Sv. = Chiasmasyndrom

Sek.NNR-I = Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Sek. Hyp. = Sekundäre Hypothyreose

GH = Wachstumshormonspiegel nüchtern

Hypogl.-GH = Stimulation der Wachstumshormonsekretion durch

Insulinhypoglykämie oder Argininbelastung

nd = nicht nachweisbar

Sek. Hypogon. = Sekundärer Hypogonadismus

Männer

Patient	Diagnose	24 Std.-Urin-LH(HAI) IU2nd				Serum-LHing/ml an drei aufeinanderfolgenden Tagen				Bemerkungen
		- vor OP	$\bar{x}$	nach OP	$\bar{x}$	vor OP	nach OP	vor OP	nach OP	
1. B.J. 24 J.	Adenom			10 10 10	10	9 ⁰⁰ 16 ⁰⁰	9 ⁰⁰ 16 ⁰⁰	$\bar{x}$	$\bar{x}$	vor OP: S.n. nach OP: kein Ch.-Sy.; sek.Hyp.; keine sek. NNB-I; sek.Hypogon.

	vor OP			nach OP			vor OP			nach OP			
	Adenom												
2. G.E. 69 J.	Adenom			10 10 10	10								nach OP: sek.Hyp.; sek.NNR-I; sek.Hypogon
3. F.F. 44 J.	Adenom			10 10 10	10					1,98 1,51 1,46		1,65	vor OP: S.n.; kein Ch.Sy. nach OP: keine sek.NNR-I; sek.Hypogon.; Hypogl.-GH erhöht.
4. R.A. 16 J.	Adenom			30 60 130	33,3					5,4 7,6 5,4		6,13	vor OP: S.n. nach OP: Ch.Sy.; keine sek.Hyp.; keine sek.NNR-I; keinen sek.Hypogon.; Hypogl.-GH erhöht.
5. R.H. 23 J.	Adenom			10 40 60	36,6					2,75 3,0 3,7		3,13	vor OP: S.n.; kein Ch.Sy. nach OP: Ch.Sy.; keine sek.Hyp.; keine sek.NNR-I; keinen sek.Hypogon.; Hypogl.-GH erhöht.
6. N.J. 53 J.	Adenom	30 30 30	30				5,0 - 5,1	5,1 4,25 4,6	4,8				vor OP: S.vergr.; Ch.Sy. nach OP: keine sek.Hyp keine sek.NNR-I; keinen sek.Hypogon.
7. S.H. 56 J.	Adenom			- 10 10	5					3,9 3,6 3,5	3,8 3,7 3,6	3,68	vor OP: S.vergr.; Ch.Sy. nach OP: keine sek.Hyp.; keine sek.NNR-I; Hyp.; keine sek.NNR-I; sek.Hypogon. vorhanden.

Fortsetzung Tabelle V

		vor OP			nach OP			vor OP			nach OP			
8. Sch. G. 63 J.	Adenom				10	10	10	3,3				3,9 3,6 3,5	3,8 3,7 3,6 3,68	vor OP: S.n. nach OP: Ch.Sy.;keine sek.Hyp.;keine sek. NNR-I; sek.Hypogon. vorhanden
9. A.W. 58 J	Adenom				10	10	10	10				1,1 0,98 0,92	1,15 1,05 1,95	nach OP: keine sek.Hyp. keine sek. NNR-I; sek. Hypogon. vorhanden.
10. B.H. 45 J.	Adenom	10	10	10	10	60	30	4,6 3,9 3,4	4,5 4,0 4,1	4,08		1,1 0,98 0,92	1,15 1,05 1,95	vor OP: keine sek. NNR-I, sek.Hyp.; nach OP: S.vergr.; Ch.Sy.;sek.Hyp.;sek. NNR-I;kein sek.Hypo- gon.
11. G.P. 63 J.	Adenom	10	10	10										vor OP: S.vergr.; kein Ch.-Sy.;keine sek.Hyp.;keine sek. NNR-I; sek.Hypogon. vorhanden
12. K.E. 67 J.	Adenom				10	10	10	10						nach OP: sek.Hyp.; sek.NNR-I; sek. Hypo- gon.
13. L.K. 61 J.	Adenom	10	10	10										vor OP: sek.Hypogon.; nach OP: keine sek. Hyp.

	vor OP			nach OP			nach OP									
	Adenom	60	60	100	73,3	60	60	60	10	6,8 6,1 -	6,1 6,7 6,3	6,4	8,5 7,8 -	8,0 8,2 7,9	8,08	vor OP: S.vergr.;kein Ch.-Sy.;sek.Hyp.; keine sek.NNR-I;kein sek.Hypogon. nach OP: sek.Hyp.; keine sek.NNR-I;kein sek. Hypogon.
14. L.X. 65 J.	Adenom								10							vor OP: S.vergr.;Ch.-9.; sek.Hyp.;keine sek. NNR-I; Nach OP: sek.Hyp.; keine sek.NNR-I;sek. Hypogon.vorhanden.
15.S.J. 43 J.	Adenom	60	60	100	73,3	60	60	60	10	6,8 6,1 -	6,1 6,7 6,3	6,4	8,5 7,8 -	8,0 8,2 7,9	8,08	vor OP: S.vergr.;kein Ch.-Sy.;sek.Hyp.; keine sek.NNR-I;kein sek.Hypogon. nach OP: sek.Hyp.; keine sek.NNR-I;kein sek. Hypogon.
16.Sch.R. 59 J.	Adenom								30				1,2 1,22 1,42	1,4 1,42 1,38	1,31	nach OP: kein Ch.-Sy.; sek.Hyp.;sek.NNR-I; kein sek.Hypogon.; Hypogl.-GH nd.
17.B.K. 57 J.	Adenom								10				0,7 0,84 0,7	0,78 0,74 0,74	0,75	nach OP: S.vergr.; Ch.-Sy.; sek.Hyp.; sek.NNR-I; sek.Hypo- gon.
18.A.H. 65 J.	Adenom							-	10							nach OP: sek.Hypogon.; sonst keine Angaben.
19.M.K. 45 J.	Adenom	10	10	10	10	120	60	10	60	2,7 1,45 1,95	1,15 1,60 1,90	1,93				nach OP: kein sek. Hypogon.; sonst keine Angaben.

Fortsetzung Tabelle V

		vor OP			nach OP			vor OP			nach OP			
20.E.K. 39 J.	Adenom				10	10	10	10						nach OP: S.vergr.; Ch.-Sy.; sek.hyp.; sek.NNR-I; sek.hypogon.; Hypogl.-GH erniedrigt.
21.St.K. 24 J.	Adenom				10	10	10	10			0,76 0,90 1,00	0,90 1,20 1,40	1,03	vor OP: S.n.; nach OP: Ch.-Sy.; sek.hyp.; sek.NNR-I; sek. hypogon.

H o r m o n i n a k t i v

Frauen

1.F.M. 64 J.	Adenom	10	10	10	10	10	10	10			3,2 3,2 2,8	2,7 2,6 2,6	2,85	vor OP: S.vergr.; sek. Hypogon. nach OP: Ch.-Sy.nein; sek.NNR-I; sek.Hyp.;
2.St.A. 56 J.	Adenom				10	10	10	10						nach OP: sek. Hypogon. sonst keine Angaben.
3.J.W. 70 J.	Adenom				60	30		45,0			2,3 1,45 1,25	1,5 1,7 -	1,62	nach OP: keine sek. Hyp
4.N.G. 65 J.	Adenom	10	10	10					4,7 2,9 2,2	3,3 2,4 2,0			2,91	vor OP: kein sek. Hypogon.

	vor OP			nach OP			vor OP			nach OP			
	60	10	60	40			12,0	18,8		16,2			
5.Th.Th. 49 J.	Adenom			40			19,2 10,0 17,6	10,0 19,8					vor OP: kein sek.Hypo- gon.; keine sek.Hyp.; Hypogl.-GH normal.
6.W.A. 58 J.	Adenom	60	60	10	40		11,0 11,0 12,5	10,0 5,1 -		9,92			vor OP: S.vergr.; Ch.-Sy.; kein sek. Hypogon.; nach OP: kein Ch.-Sy.; sek.Hyp.;sek.NNR-I;
7.E.K. 50 J.	Adenom				30	30 30 30					4,7 5,0 4,3	4,2 4,0 4,1	vor OP: S.vergr.; Ch.-Sy.; nach OP: keine sek.Hyp. keine sek.NNR-I; kein sek.Hypogon.
8.F.M. 43 J.	Adenom	10	10	10	10	60 60 10	1,77 1,9 -	1,9 2,5 2,05		2,0	3,2 3,4 2,3	4,3 3,6 2,5	vor OP: S.vergr.; Ch.-Sy.; Ch.-Sy.; nach OP: Ch.-Sy.; keine sek.Hyp.;keine sek.NNR-I; kein sek. Hypogon.
9.G.H. 43 J.	Adenom	10	10	100	36,6	80 10 130	70,0				0,62 0,7 0,1	0,72 0,1 -	vor OP: S.vergr.; Ch.-Sy.;sek.Hyp.; nach OP: Ch.-Sy.; sek. Hyp.; keine sek.NNR-I; kein sek. Hypogon.
10.M.R. 37 J.	Adenom					60 60 100	73,3				1,55 1,60 2,00	1,44 1,37 1,47	vor OP: S.vergr.; nach OP: Ch.-Sy.;sek. NNR-I; sek.Hyp.;Hypo- gl.-GH erniedrigt; kein sek. Hypogon.

Fortsetzung Tabelle V

			vor OP			nach OP			vor OP			nach OP			
	Adenom	60 30 10	30	10 10 10	10	2,9 2,7 3,2	3,0 3,9 2,4	3,15	- - -	2,6 2,7 2,3	2,8	vor OP: S.vergr.; nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.Hyp.; keine sek.NNR-I; kein sek. Hypogon.			
11.O.J. 24 J.												nach OP: sek.Hypogon.			
12.Sp.M. 61 J.	Adenom				10 10 10 10							vor OP: S.n.; nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek. Hypogon.			
13.F.G. 22 J.	Cranioph.				120 - 10 60				1,1 1,3 -	- - 1,35	1,23	vor OP: S.vergr.; nach OP: Ch.-Sy.;keine sek.Hyp.; sek.NNR-I und sek.Hypogon.			
14.K.R. 18 J.	Cranioph.				10 10 10 10				0,86 0,82 1,0	0,82 0,78 0,92	0,86	vor OP: S.n. nach OP: Ch.-Sy.;sek. Hyp.;keine sek.NNR-I; kein sek.Hypogon.; Hypogl.-GH erniedrigt.			
15.M.J. 19 J.	Cranioph.				10 120 60 60				1,45 1,50 -	- - -	1,47	vor OP: S.n.; nach OP: Ch.-Sy.;sek. Hyp.;keine sek.NNR-I; kein sek.Hypogon.; Hypogl.-GH erniedrigt.			
16.F.U. 18 J.	Cranioph.				10 40 20				0,9 1,2 -	- - -	1,05	vor OP: S.n.; nach OP: Ch.-Sy.;sek. Hyp.;keine sek.NNR-I und sek.Hypogon.;Hypo- gl.-GH erniedrigt.			
17.St.R. 41 J.	Cranioph.	10 10 10	10	30 40 40	33,3	3,95 3,15 5,1	- - -	4,03				vor OP: S.n.;sek. Hypogon. nach OP: Ch.-Sy.;keine sek.NNR-I und kein sek Hyp.;kein sek.Hypogon.			

Fortsetzung Tabelle V

Hormonaktiv

Männer

		vor OP		nach OP		vor OP		nach OP				
	Akro- megalie	10 10 15	5									vor OP: kein sek. Hypo- gon.
1. A.K. 46 J.												
2. G.A. 53 J.	Akro- megalie	10 10 10	3,3	10 10 15	8,3	4,7 3,5 4,5	- 3,3 3,9	1,8 2,1 2,5	2,7 2,1 2,0	2,2		vor OP: S.vergr.; kein Ch.-Sy.; keine sek. NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek.Hypogon. nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek. Hypogon.; Hypogl.-GH erhöht.
3. J.A. 51 J.	Akro- megalie			10 10 10	10							nach OP: sek. Hypogon.
4. L.G. 34 J.	Akro- megalie			10 10 30	10			- 4,6 3,5	4,2 - -	4,1		vor OP: S.vergr. nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek. Hypogon.
5. Sch.F. 40 J.	Akro- megalie	10 10 15	5	10 15 10	8,3			4,1 5,8 3,7	3,9 4,5 -	4,4		vor OP: S.vergr.; kein Ch.-Sy.; keine sek. NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek.Hypogon. nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek. Hypogon.

Fortsetzung Tabelle V

	vor OP				nach OP				vor OP				nach OP				
	10	30	15	15	10	15	15	13,3					2,4	2,5	2,7		
6.R.G. 48 J.	Akro- megalie												2,4 1,9 3,3	2,5 3,6 -			vor OP: S.vergr.; keine sek.NNR-I; keine sek. Hyp.; kein sek.Hypogon nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.NNR-I; kein sek. Hypogon.
7.R.H. 20 J.	Akro- megalie	10	10	10	60	30	10	30					- 1,7 1,4	1,0 1,1 1,6	1,3		vor OP: S.vergr.; kein Ch.-Sy.; keine sek. NNR-I; keine sek.Hyp.; sek. Hypogon. nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek. Hypogon.
8.R.W. 65 J.	Akro- megalie				60	10	120	60					- 12,5 15,2	12,5 11,4 12,0	12,7		vor OP: S.n. nach OP: keine sek. NNR-I; keine sek.Hyp.; Hypogl.-GH erhöht; kein sek. Hypogon.
9.Th.T. 58 J.	Akro- megalie	100	10	100	66,6												vor OP: S.vergr.; kein Ch.-Sy.; keine sek. NNR-I; keine sek.Hyp.; kein sek. Hypogon. nach OP: keine Angaben

Hormonaktiv

Frauen

		vor OP			nach OP			vor OP			nach OP					
1.D.E. 64 J.	Akro- megalie	30	100	15	48,3	10	10	60	66,6			13,2 11,5 11,8	11,8 - 11,6	11,98	vor OP: S.vergr. nach OP: kein Ch.-Sy.; keine sek.NNR-I.; keine sek.Hyp.; kein sek. Hypogon.	
2.G.J. 45 J.	Akro- megalie	10	10	10	10	10	10	10	6,2 6,4 -	5,4 6,4 5,4	5,9	2,1 1,8 2,6	1,3 2,0 2,6	2,0	vor OP: S.vergr.; sek. Hypogon. nach OP: Ch.-Sy.; sek. NNR-I.; sek.Hyp.; sek. Hypogon.	
3.K.A. 50 J.	Akro- megalie					10	10	120	40			- - 2,0	1,9 2,1 1,65	1,9	vor OP: S.vergr.;keine sek.NNR-I.; keine sek. Hyp. nach OP: keine sek. NNR-I.; keine sek.Hyp.; kein sek.Hypogon.	
4.L.G. 36 J.	Akro- megalie	10													vor OP: entfällt nach OP: sek.Hypogon.	
5.P.Th. 46 J.	Akro- megalie	10	10	15	8,3	10	10	10	10	6,1 5,8 10,8	8,4 5,7 10,5			7,8	vor OP: S.vergr.;keine sek.NNR-I.; sek.Hyp.; kein sek.Hypogon. nach OP: sek.Hypogon.	

vor OP: S.vergr.
nach OP: kein Ch.-Sy.;
keine sek.NNR-I; keine
sek.Hyp.; kein sek.
Hypogon.

vor OP: S.vergr.; sek.
Hypogon.
nach OP: Ch.-Sy.; sek.
NNR-I; sek.Hyp.; sek.
Hypogon.

vor OP: S.vergr.;keine
sek.NNR-I; keine sek.
Hyp.
nach OP: keine sek.
NNR-I; keine sek.Hyp.;
kein sek.Hypogon.

vor OP: entfällt
nach OP: sek.Hypogon.

vor OP: S.vergr.;keine
sek.NNR-I; sek.Hyp.;
kein sek.Hypogon.
nach OP: sek.Hypogon.

Fortsetzung Tabelle V

		vor OP			nach OP			vor OP			nach OP		
		30	10	10	13,3	10	10	10	10				
6.Dr.W. 57 J.	Akro- megalie												vor OP: kein sek. Hypogon. nach OP: sek.Hypogon.
7.B.K. 38 J.	Akro- megalie	10	10	10	10			2,4 2,1 2,7	2,0 3,6 3,6	2,7			vor OP: S.vergr.; kein Ch.-Sy.; keine sek. NNR-I; sek.Hyp.; Hypogl-GH erhöht; sek. Hypogon.

Funktionszustand der Hypophyse-Peripherie-Achsen bei den Patienten der Tabelle V

Zeichenerklärung: + = vorhanden
 - = nicht vorhanden
 n = im Normbereich
 ↑ = erhöht
 ↓ = erniedrigt

H o r m o n i n a k t i v e T u m o r e n

LH-Aktivität im 24 Std.-Urin im Normalbereich

Männer vor OP

Pat. n. Tab. V	S. vergr.	Ch.-Sy.	sek. NNR-I	Sek. Hyp.	Hypogl-GH	Libido-Potenz- minderung Amenorrhoe	Serum-LH-Spiegel
Nr. 10 B.H.	+		-	+			n
Nr. 6 N.J.	+	-	-	-		+	n
Nr. 15 S.J.	+	-	-	+		n	n

Fortsetzung Tabelle VI

Männer nach OP

Nr. 10 B.H.	+	+	+	+	+	+	n
Nr. 5 R.A.	+	+	-	-	↑		n
Nr. 4 R.A.	+	+	-	-	↑		n
Nr. 15 S.J.		-	-	+	-		n
Nr. 16 Sch.R.		-	+	+			n

Frauen vor OP

Nr. 9 G.H.	+	+		+	-		
Nr. 11 O.J.	+				+		n
Nr. 5 Th.Th.				-		n	
Nr. 17 St.K.	n				+		n
Nr. 6 W.A.	+	+	-	-	+		

Frauen nach OP

Nr. 7 E.K.	+		-	-		-		-	n
Nr. 8 F.N.		+	-	-		-		n	n
Nr. 16 F.U.		+	-	+	↓	+		+	n
Nr. 9 G.H.		+	-	+		+			
Nr. 3 J.W.				-		-			n
Nr. 10 N.R.	+	+	+	+	↓	+		n	n
Nr. 11 O.J.		-	-	-		-		+	n
Nr. 17 St.K.		+	-	-		-		+	

Fortsetzung Tabelle VI

LH-Aktivität im 24 Std.-Urin < 10 IU

Männer vor OP

Nr. 11 G.P.	+	-	-	-			
Nr. 13 L.K.				+	n		

Männer nach OP

Nr. 9 A.W.			-	-			n
Nr. 17 B.K.	+	+	+	+		+	
Nr. 1 B.J.		-	-	+			
Nr. 20 E.K.	+	+	+	+	n		
Nr. 3 F.F.		-	-	+	↑		n
Nr. 2 G.E.		-	+	+	n		
Nr. 12 K.E.	-	-	+	+			
Nr. 14 L.X.	+	+	-	+			

Nr. 7 S.H.		+	-	-		+	n
Nr. 8 Sch.G.		+	-	-		n	n
Nr. 21 St.K.	-	+	+	+			

Frauen vor Op

Nr. 1 F.N.	+						
Nr. 8 F.N.	+	+				n	n
Nr. 17 St.K.	n						n

Frauen nach Op

Nr. 1 F.N.	+	-	+	+		+	n
Nr. 14 K.R.	+	+	+	-			
Nr. 17 St.K.		+	+	+			

Hormonaktive Tumoren

LH-Aktivität im 24 Std.-Urin im Normalbereich

Männer vor OP

Nr. 2 G.A.	+	-	-	-	↑		n
Nr. 6 R.G.	+		-	-		n	
Nr. 7 R.H.	+	-	-	-			
Nr. 5 Sch.F.	+	-	-	-		+	
Nr. 9 T.T.	+	-	-	-		n	

Männer nach OP

Nr. 2 G.A.	+	-	-	-	↓		n
Nr. 4 L.G.	+	-	-	-			n
Nr. 6 R.C.		-	-	-	↓	n	n

Fortsetzung Tabelle VI

Nr. 7 R.H.		-	-	-				n
Nr. 8 R.W.	n		-	-		↑		
Nr. 5 Sch.F.		-	-	-			+	n

Frauen vor OP

Nr. 1 D.E.	+						n	
Nr. 5 P.T.	+		-	+				n

Frauen nach OP

Nr. 1 D.E.		-	-	-			n	
Nr. 3 K.A.	+		-	-				n

LH-Aktivität im 24 Std.-Urin < 10 IU

Frauen vor OP

Nr. 7 B.K.	+	-	-	+	↑	n	n
Nr. 2 G.J.	+						n

Frauen nach OP

Nr. 2 G.J.		+	+	+			n
------------	--	---	---	---	--	--	---

4. D I S K U S S I O N

Für die LH-Bestimmung im Urin und in hypophysären Extrakten finden sich in der Literatur Angaben über eine gute Übereinstimmung zwischen dem Hämagglutinationshemmungstest (HAI) und spezifischen biologischen Testen. Nach einer neuerlichen Zusammenstellung von Ryan (31) schwankt der Diskriminierungsfaktor, also das Verhältnis HAI:Bioassay bei verschiedenen Autoren zwischen 0,96 und 1,09. Papanicolaou et al (25) und Keller (15) fanden mit dem Ovarascorbinsäure-Test bei Frauen in der Menopause $80,1 \pm 61,5$ bzw. im Mittel 44 (gemessener Bereich 15-120) IU LH/24 Std. Rosenberg et al (30) und Keller (15) beobachteten mit dem eben genannten Bioassay bei fertilen Frauen Werte von 3-19 IU LH/24 Std. bzw. 12-79 IU LH/24 Std. bei Frauen in der Menopause.

Die von uns gefundenen LH-Aktivitäten im 24-Std.-Urin in den 4 Gruppen des Normalkollektivs zeigen eine befriedigende Übereinstimmung sowohl mit den Ergebnissen biologischer Bestimmungsmethoden als auch mit bereits veröffentlichten Daten anderer Autoren erhoben mit der Hämagglutinationshemmungsmethode (1, 24, 36). LH-Werte/24-Std.-Urin während 6 Cyclen gemessen mit dem modifizierten Hämagglutinationshemmungstest (38) bei dem jegliche Urinextraktion entfällt (Luteonosticon) ent-

sprechen außerhalb des Ovulationspeaks den von uns angegebenen LH-Aktivitäten in der Gruppe der fertilen Frauen ("JF"). Mit diesem modifizierten Hämagglutinationshemmungstest fand ferner Keller (15) bei 19 normalen fertilen Frauen in der proliferativen Phase des Cyc- lus weniger als 15 bis 100 IU eq LH/24 Std. und in der sekretorischen Phase 90 bis 100 IU eq LH/24 Std., bei 45 Frauen in der Menopause 40 bis 400 IU eq LH/24 Std. Taubert (41) hingegen fand bei 64 ähn- lichen LH-Bestimmungen in 7 Cyclen in der proliferativen und sekretorischen Phase kombiniert 26 ± 21 ($\bar{x} \pm s$) IU eq LH, allerdings bezogen auf 1,5 g Kreatinin- ausscheidung täglich. Bei der Zusammen- fassung der klinischen Ergebnisse, die bis Ende 1968 mit diesem modifizierten Hämagglutinationshemmungstest in ver- schiedenen Laboratorien gewonnen wurden, berichtet Assendorp (1) in der ersten Cyclus- hälfte 19 bis 80 IU eq LH/24 Std., in der zweiten Cyclushälfte 20 bis 100 IU eq LH/24 Std. Bei Frauen in der Menopause betrug die LH-Ausscheidung 55 bis 350 IU eq LH/24 Std.

Gesunde Männer von 18 bis 51 Jahren weisen eine LH-Aktivität von 25 bis 110 IU eq LH/24 Std. auf (1). Sowohl diese, als auch die von uns gefundenen Werte zeigen keinen Unterschied zwischen fertilen Frauen und Männern. Überhaupt läßt sich auch in unserem Normalkollektiv, abgesehen von den Frauen in der Menopause, keine Abhängigkeit der Höhe der LH-Werte vom

Alter erkennen, insbesondere ist die LH-Ausscheidung in der Gruppe "AM" im Verhältnis zu der Gruppe "JM" keineswegs höher.

Die Spezifität und Präzision der Ergebnisse der LH-Bestimmung im Urin mit Hilfe verschiedener Extraktionsverfahren wurde von Loraine im Pio-assay überprüft (20). Hierbei fanden sich geringe, unwesentliche Unterschiede. Schmidt-Elmendorff et al (36) stellten jedoch mit dem modifizierten Hämagglutinationshemmungstest, der keine Extraktion benötigt und im nativen Urin angesetzt wird, etwa die 20-fache LH-Aktivität fest, als mit dem bisher üblichen Testansatz nach Kaolin-Aceton-Extraktion des Urins. Sie folgerten hieraus, daß entweder mit der modifizierten Hämagglutinationsinhibition unspezifische, LH-ähnliche Proteine im nativen Urin gemessen werden oder durch den Extraktionsvorgang LH-Aktivität verloren geht. Tatsächlich wird bei der Kaolin-Aceton-Extraktion ein starker Verlust, 92,5 - 33,7%, an immunologischer HCG-Aktivität berichtet (40) und ferner, daß die Urinextrakte, die mit der Kaolin-Aceton-, Kaolin-Tricalciumphosphat-Aceton- oder Gerbsäuremethode gewonnen werden, oft die Erythrozytensedimentation stören (17). Aber auch eine 3% Albumin- bzw. 0,5% oder mehr Gamma-Globulinlösung kann die Agglutination

der Erythrozyten hemmen und so ein positives Ergebnis vortäuschen (9). Im Gegensatz hierzu können xenogene, cytotoxische Antikörper vom Forssman-Typ eine Agglutination herbeiführen und so ein negatives Ergebnis vortäuschen (9). Die Extraktion der Gonadotropine aus dem Urin mit Hilfe der Kaolin-Aceton-Methode scheint also nicht geeignet, in Verbindung mit dem HAI befriedigende Ergebnisse zu liefern. Unsere Versuche zur Richtigkeit (Wiederfinderversuch) und Präzision (wiederholte Bestimmungen im selben Extrakt), wie sie in Seite 15 beschrieben werden, zeigen, daß der Verlust der wirksamen Substanz bei dem von uns angewendeten Extraktionsverfahren sich im Mittel auf 12% beläuft mit einem VK von 6,5% der angesetzten LH-Menge. Wir können also mit 95% Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der LH-Verlust bei der Extraktion nicht mehr als 25% beträgt. Der beim Präzisionsversuch festgestellte VK von 7,4% ist für eine Analyse mit immunochemischer Methodik sehr befriedigend.

Thomas und Ferin (42) verglichen die LH-Konzentration in der gleichen Urinprobe radioimmunologisch und mit Hilfe des Hämagglutinationshemmungstestes. Sie fanden hierbei eine signifikante Korrelation der Ergebnisse beider Methoden. Wir konnten in unserem Material bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten der korrespondie-

renden LH-Werte im Urin (HAI-Methode) und im Serum (RAI-Methode) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Urin- und den Serumwerten nachweisen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte darin liegen, daß wir mit der HAI-Methode im Urin nicht die genaue Konzentration des LH bestimmten, sondern einen mehr oder weniger engen Bereich umgrenzen, der den tatsächlichen LH-Wert einschließt. Zum anderen fluktuiert während des Tages der LH-Spiegel im Serum wegen der episodischen Sekretion in einem so weiten Bereich, daß einzelne Serum-LH-Werte nicht repräsentativ für die gesamte LH-Sekretion in diesem Zeitraum sein können. Wir konnten ferner auch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den ausgeschiedenen LH- und Kreatininmengen im 24-Std.-Urin finden. Edwards, O.M. et al zeigten 1969 (7), daß die ausgeschiedene Kreatininmenge im 24-Std.-Urin, selbst unter konstanter Diät, starken individuellen Schwankungen unterliegt und aus diesem Grund keineswegs ein zuverlässiges Kriterium für die Vollständigkeit der Urinsammlung darstellt. Aus den oben angegebenen Gründen betrachten wir es als nicht zulässig, zum Zwecke der Standardisierung und des Vergleichs, die im 24-Std.-Urin ausgeschiedene LH-Menge auf ein Gramm ausgeschiedenes Kreatinin zu beziehen.

Bei der Untersuchung des Normalkollektivs waren 17 von 225 einzelnen Bestimmungen, also 7,5% negativ. Schmidt-Elmendorff und Kaiser berichteten von 4,4% negativen Ergebnissen bei ihren Untersuchungen während des normalen Menstrualcyclus (36). Andere Autoren berichten auch über signifikante Änderungen der Gonadotropinausscheidung von Tag zu Tag (1, 29). Dies begründet unser Vorgehen, eine Serienbestimmung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchzuführen, um so eine größere diagnostische Sicherheit zu erlangen.

Die Beeinträchtigung der Gonadotropinproduktion in Zusammenhang mit der Zerstörung von Nervenbahnen im Hypothalamusbereich als Folge raumfordernder Prozesse führt zur Entwicklung eines sekundären Hypogonadismus (14). Nach älteren Literaturberichten, die sich hauptsächlich auf Angaben der Patienten über Libido- und Potenzverlust bzw. psychische Störungen stützen, tritt der Hypogonadismus in diesen Fällen besonders häufig und frühzeitig auf. Lindquist (19) fand bei 51 weiblichen und 21 männlichen Patienten nach der Hypophysenoperation in 41 bzw. 14 Fällen eine starke Minderung, bis zum Erlöschen, der Orgasmusfähigkeit bzw. der sexuellen Aktivität überhaupt.

Eakay (3) fand bei weiblichen Patienten mit hormonaktiven Tumoren vor der Operation in 63,3% (N=30) eine sekundäre Amenorrhoe und in 10% Regelstö-

rungen. H.R. (12) gibt bei einer Kollektiv von 52 Frauen mit hormoninaktiven Tumoren vor der Operation, davon 10 (19,2%) vor dem 30. Lebensjahr und bei 17 Frauen (32,7%) bis zum 42. Lebensjahr eine sekundäre Amenorrhoe an. Bei den 16 Patienten mit hormonaktiven Tumoren sind es 8 (50%) Frauen.

Potenzstörungen und Libidoverlust stellte H.R. (12) bei 52 Patienten mit hormoninaktiven Tumoren in 57,7% (30) der Fälle fest. Bei den Patienten mit hormonaktiven Tumoren gaben 7 von 8 Fällen eine Libidoeinschränkung an.

Wir versuchten durch genaue Befragung der von uns untersuchten Patienten mit Hilfe eines eigens dazu entworfenen Fragebogens die Abnahme der sexuellen Aktivität exakter zu erfassen. Hierdurch wurde uns in der Gruppe der "hormoninaktiven" Tumoren von den Männern vor OP in 20% eine Minderung der Libido und der Potenz konstantiert. Nach OP betrug dieser Prozentsatz 6,6%. Die Frauen dieser Gruppe im gravidationsfähigen Alter gaben vor OP in 12,5%, und nach OP in 9% eine Amenorrhoe bzw. Minderung der Mensesfrequenz an.

Bei den Patienten aus der Gruppe der "hormonaktiven" Tumoren gaben weder die Männer noch die Frauen im gravidationsfähigen Alter eine Potenz- oder Libidostörung bzw. eine Amenorrhoe oder Minderung der Mensesfrequenz an. Eine

Beziehung zwischen dem Auftreten eines Chiasmasyndroms und den Angaben über Potenz- oder Libidostörungen bzw. Amenorrhoe oder Minderung der Mensesfrequenz konnte nur bei den Patienten aus der Gruppe der "hormoninaktiven" Tumoren gefunden werden.

In der Gruppe der "hormoninaktiven" Tumoren (Tab.1) finden sich erniedrigte Werte im Urin zum gleichen Prozentsatz vor und nach OP. Die Häufigkeit ändert sich nicht, wenn wir die einzelnen Urinbestimmungen betrachten oder die Mittelwerte aus der 3-tägigen Sammelperiode. Im Gegensatz dazu sind die einzelnen Serumwerte vor OP in keinem Fall erniedrigt, nach OP nähert sich der Prozentsatz demjenigen des Urins. Betrachtet man jedoch die Mittelwerte aus den einzelnen Serum-LH-Bestimmungen für jeden Patienten, stellt man fest, daß vor OP keiner einen erniedrigten Wert aufweist, während nach OP die Häufigkeit der erniedrigten Werte (36,3%) immer noch deutlich unter derjenigen der entsprechenden Urinbestimmungen (50%) liegt.

In der Gruppe der "hormonaktiven" Tumoren finden wir vor und nach OP im Urin den gleich hohen Prozentsatz erniedrigter Werte (Tab.2), der durchaus dem der Gruppe der "hormoninaktiven" Tumoren entspricht. Die Serumspiegel dagegen, sowohl die einzelnen Basalwerte als auch deren Mittelwert für jeden Patienten, sind vor OP in keinem Fall

Tabelle 1

"H o r m o n i n a k t i v e" T u m o r e n

38 Patienten

21 ♂ (16 - 69 J)

17 ♀ (16 - 70 J)

	N	
	vor OP	nach OP
Untersuchte Pat.	14	32
Einzelne 24-Std.-Ürinbestimmungen	42	90
Hiervon erniedrigt	25 (52,4%)	52 (57,7%)
Urin-Sammelperioden	14	32
Hiervon erniedrigte Mittelwerte	7 (50%)	16 (50%)
Einzelne Basalwerte im Serum	53	106
Hiervon erniedrigt	0	49 (46,2%)
Mittelwert des basalen Serum-LH-Spiegels	10	22
Hiervon erniedrigt	0	8 (36,3%)

Tabelle 2

"Hormonaktive" Tumoren

16 Patienten $\begin{matrix} \nearrow 9 \text{ ♂ (20 - 65 J)} \\ \searrow 7 \text{ ♀ (36 - 64 J)} \end{matrix}$

	N	
	vor OP	nach OP
Untersuchte Pat.	12	12
Einzelne 24-Std.-Urinbestimmungen	27	36
Hiervon erniedrigt	19 (70,3%)	19 (52,7%)
Urin-Sammelperioden	12	12
Hiervon erniedrigte Mittelwerte	8 (66,6%)	6 (50%)
Einzelne Basalwerte im Serum	22	44
Hiervon erniedrigt	0	3 (6,8%)
Mittelwert des basalen Serum-LH-Spiegels	4	9
Hiervon erniedrigt	0	1 (11,1%)

erniedrigt, nach OP nur in einem kleinen Prozentsatz (6,8% bzw. 11,1%). In beiden Gruppen zeigt sich also ein etwa gleich hoher Prozentsatz an erniedrigten Urinwerten vor und nach OP, während die Serum-LH-Spiegel vor OP in keinem Fall der beiden Gruppen als erniedrigt zu werten sind und nach OP nur in einem kleineren Prozentsatz (11,1%) eine beeinträchtigte LH-Sekretion nahelegen. Das Ausmaß der gestörten sexuellen Funktion, wie es sich in den anamnestischen Angaben der Patienten beider Gruppen widerspiegelt, stimmt eher mit der Häufigkeit der verminderten LH-Sekretion im 24-Std.-Urin, als mit der Häufigkeit der erniedrigten Serum-LH-Spiegel überein. Es scheint also, daß die Bestimmung der ausgeschiedenen LH-Menge im 24-Std.-Urin besser als die Höhe einzelner Serum-LH-Werte die Hypophysenfunktion bezüglich der LH-Sekretion charakterisiert und Ausfälle aufdeckt.

Die Häufigkeit der verminderten LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin korreliert auch besser mit dem Auftreten einer sekundären NNR-Insuffizienz oder einer sekundären Hypothyreose. In den von uns untersuchten Patienten fanden sich mit Hilfe von Provokationstesten (Insulinhypoglykämie, ACTH-Belastung, TRH-Test) vor OP in keinem Fall, nach OP in 60% eine verminderte ACTH-Belastung, vor OP in 28,5%, nach OP in 73,3% eine verminderte TSH-Sekretion. Ferner stellen wir in den Akromegalie-Fällen nach OP

in 30% eine fehlende Wachstumshormonstimulation nach Insulinhypoglykämie fest (Tab. VI). Eine Bilanz also der LH-Sekretion in 24 Stunden, wie sie die LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin darstellt, scheint eher geeignet Funktionsausfälle aufzudecken, die evtl. nur unter den Bedingungen eines geeigneten Provokationstestes sichtbar wären. Es ist denkbar, daß die Funktionsstörung eine Einengung und ein Tiefergleiten der Fluktuationsbreite des Serum-LH-Spiegels mit sich bringt. Die letztlich verminderte LH-Sekretion kommt so in der Bilanz des 24-Std.-Urins zum tragen, während einzelne Bestimmungen des basalen Serum-LH-Spiegels nur selten erniedrigte Werte feststellen lassen.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Eine geeignete Methode zur quantitativen Erfassung der LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin mit Hilfe eines immunochemischen Testes wurde ausgearbeitet. Hierbei wurde ein Kollektiv von 76 Normalpersonen und 54 Patienten mit Hypophysentumoren, die wiederum in solche mit einem "hormoninaktiven" oder "hormonaktiven" Tumor unterteilt wurden, vor und gegebenenfalls nach der Hypophysen-OP untersucht. Das Ziel war es, die mit der immunochemischen Methode im Urin erhobenen Befunde den radioimmunologisch bestimmten basalen Serum-LH-Spiegeln gegenüber zu stellen.
2. Bei der Überprüfung der Richtigkeit, der Präzision und der Empfindlichkeit der immunochemischen Methode wurde unter anderem gefunden, daß bei der Urinextraktion ein LH-Verlust angenommen werden muß. Außerdem fand sich eine erstaunlich große Variabilität der LH-Ausscheidung von Tag zu Tag bei der selben Versuchsperson, die zur Inauguration einer dreitägigen Sammelperiode führte. Die Vollständigkeit der Urinsammlung wurde jeweils mit der Kreatininausscheidung im 24-Std.-Urin überprüft. Dabei wurde eine fehlende Konstanz der Kreatininausscheidung im 24-Std.-Urin festgestellt, die in keiner Weise mit der

LH-Ausscheidung korrelierte. So erscheint die Bezugnahme der LH-Ausscheidung auf ein Gramm Kreatinin, eine bislang übliche Praxis, als nicht zulässig.

3. Die Häufigkeit der verminderten LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin korreliert oft mit dem Auftreten einer sekundären NNR-Insuffizienz oder einer sekundären Hypothyreose. Bei den von uns untersuchten Patienten fanden sich mit Hilfe von Provokationstesten nach OP in 60% der Fälle eine verminderte ACTh-Belastung. Eine verminderte TSH-Sekretion fand sich vor OP in 28,5%, nach OP in 73,3 Prozent. Bei den Akromegaliefällen fand sich nach OP bei 30% der Patienten eine fehlende Wachstumshormonstimulation nach Insulinhypoglykämie.
4. Die LH-Sekretion im 24-Std.-Urin ist weit häufiger erniedrigt als die Serum-LH-Werte und zwar trifft dies für beide untersuchte "Patientengruppen" zu. Ebenfalls stimmt das Ausmaß der gestörten sexuellen Funktion eher mit der Häufigkeit der verminderten LH-Sekretion im 24-Std.-Urin als mit der Häufigkeit der erniedrigten Serum-LH-Spiegel überein. Es scheint also die Schlußfolgerung erlaubt, daß die Bestimmung der LH-Ausscheidung im 24-Std.-Urin - obwohl zeitraubend und

mühevoll - besser als die Höhe einzelner Serum-LH-Werte die Hypophysenfunktion bezüglich der LH-Sekretion charakterisiert und Ausfälle aufdeckt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Assendorp, R., Schuurs, A.H.W.M.:

A survey of the initial clinical results obtained with an immunochemical test for measuring urinary LH excretion.

Acta endocr. (Kbh), Suppl. 141, 185 (1970)

2. Bahl, O.P.:

Some of the problems related to the primary structure of glycoprotein hormones.

In: Structure-activity relationships of protein and polypeptide hormones, Margoulies, M., and F.C.Greenwood (Eds.), Part I, Excerpta Medica., Amsterdam, (1971), p.99

3. Bakay, L.:

The results of 300 pituitary adenoma operations.
J.Neurosurg. 7 (1950)

4. Bottermann, P., R.Ermiler, and J.Henner:

A semiautomatic method for immunoassay of insulin and human growth hormone.

Horm.Met.Res. 3:55, (1971)

5. Braun, T., and O.M.Hechter:

Adenylcyclase in rat testis homogenates: Stimulation of FSH, ICSH, isopreterenol, testosterone, dihydro-testosterone and fluoride.

The endocrine Society, 53 Meeting, (1971), A-97

6. Catt, K.J.:

Radioimmunoassay with antibody-coated discs and tubes.
Acta endocr.Suppl. 142:222, (1969)

7. Edwards, O.M., R.I.S.Baguss S.Mellen.

The Lancet, Nov. 29, 1969

8. Evans, J.I., A.W.MacLean, A.A.A.Ismeil, and D.Love:

Concentrations of plasma testosterone in normal men during sleep.

Nature 229:261, (1971)

9. Fine, G., Morales, A.R., Horn, R.C. Jr.:
Immunologie and frog pregnancy tests.
Comparative study of sensitivity and accuracy of
factors influencing immunologic methods. Amer.J.Clin.
Path. 49, 171 (1968)
10. Gospodarowicz, D.:
Lipolytic activity of the luteinizing hormone (LH)
and of its two subunits.
Endocrinology 89:571 (1971)
11. Hartree, A.S.:
Subunits of human pituitary luteinizing hormone (LH).
In: Structure-activity relationships of protein and
polypeptide hormones, Margoulies, M., and F.C. Greenwood
(eds.), Part II, Excerpta Medica Amsterdam, in press.
12. Henderson, R.:
The pituitary adenomata. A Follow up study of the
surgical results in 338 cases.
Brit.J.Surg. 26 (1939)
13. Herlitz, H. and L. Hamberger:
Acute effects of gonadotropins on carbohydrate and
protein metabolism in ovaries from immature rats.
Acta endocr. (Kbh), Suppl. 155:54, (1971)
14. Johnson, J.:
Disorders of sexual potency in the male
Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, New York,
Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig 1968
15. Keller, P.J.:
The renal clearance of follicle-stimulating and
luteinizing hormone in postmenopausal women.
Acta endocr. (Kbh) 53, 225 (1966)
16. Kolena, J., and C.P. Channing:
Stimulatory action of LH, FSH and prostaglandins upon
cyclic 3',5'-AMP levels in porcine granulosa cells.
The endocrine society, 53rd Meeting, 1971, A-118
17. Laschet, U., Laschet, L.:
The quantitative immunological ICSH determination in
the diagnosis of fertility or sterility.
Proc. 5th W. Congr. Fer. Ster. Stockholm 1966

18. Li, C.I., and I. Starran.
Molecular weight of sheep pituitary interstitial cell-stimulating hormone.
Nature 202:291 (1964)
19. Lindquist, G..
Mental changes after transssphenoidal hypophysectomy.
Acta psychiat.scand.Suppl. 190 (1966)
20. Lorraine, J.A.:
A comparison of various extraction methods for urinary gonadotrophins with special reference to yields.
Clinical Endocrinology Research Unit (Medical Research Council), University of Edinburgh (1960)
21. Mason, N.R., and R.E.Toomey:
Stimulation of cyclic AMP in rat ovaries.
The Endocrine Society, 53rd Meeting, 1971, A-118
22. Midgley, A.R., Jr., R.W.Rebar, and G.D.Niswender:
Radioimmunoassays employing double antibody technique.
Acta endocr.(Kbh), Suppl. 142:247 (1969)
23. Moudgal, N.R.:
Gonadotropins and Gonadal Function.
Academic Press, INC, London (1974)
24. Muller, C.J., Collenteur, J.C., Heeres, S.G., Sauer, A.J.:
Comparative investigations on the value of a test for luteinizing hormone in the diagnosis of infertility in the male.
Acta endocr.(Kbh), Suppl. 141,93 (1970)
25. Papanicolaou, A.D., Bell, E.T., Ismail, A.A.A., Lorraine, J.A., Lunn, S.F.:
Experience with urinary FSH and LH assays in patients with chromosomal abnormalities.
Acta endocr.(Kbh), Suppl. 119,184 (1964)
26. Papkoff, H.:
The subunit nature of interstitial cell-stimulating hormone and follicle-stimulating hormone.
In: Structure-activity relationships of protein and polypeptide hormones. Margoulies, M., and F.C.Greenwood (eds.), Part I, Excerpta Medica, Amsterdam 1971, p.99

27. Pickardt, C.R., W. Geiger, K. Horn, O.A. Müller, A. Souvatzoglou, and O.C. Scriba:
TRF bei der Diagnostik von hypothalamisch-hypophysären Tumoren.
In: Thyreotropin-Releasing-Hormon, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 1972, p.67
28. Pierce, J.G., T.-H. Liao, J.S. Cornell, and R.B. Carlsen:
Thyrotropin and its subunits.
In: Structure-activity relationships of protein and polypeptide hormones, Margoulies, M. and F.C. Greenwood (eds.), Part I, Excerpta Medica, Amsterdam, 1971, p.91
29. Prunty, F.T.G., McD. Davidson, N., Hutchinson, J.S.M., Reid, D.J.:
Investigations on male hypogonadism. Proc. roy. Soc. Med. 62, 27 (1969)
30. Rosenberg, E., Keller, P.J.:
Studies on the urinary excretion of follicle-stimulating and luteinizing hormone activity during the menstrual cycle.
J. clin. Endocr. 25, 1262 (1965)
31. Ryan, R.:
A comparison of biologic and immunologic potency estimates of human luteinizing (LH) and follicle stimulating (FSH) hormones.
Acta endocr. (Kbh), Suppl. 142:300 (1969)
32. Salk, J.:
A simplified procedure for titrating Hemagglutinating capacity of Influenza-Virus and the corresponding antibody.
From the Department of Epidemiology and the Virus Laboratory, School of Public Health, University of Michigan, (1944)
33. Saxena, B.B., and R. Rathnam:
Chemical and immunological characteristics of the subunits of human pituitary FSH and LH.
In: Structure-activity relationships of protein and polypeptide hormones, Margoulies, M., and F.C. Greenwood (eds.), Part I, Excerpta Medica, Amsterdam, 1971, p.122

34. Selstam,G., and K.Ahrén:
Effects of gonadotrophins on ovarian phosphorylase activity.
Acta endocr.(Kbh), Suppl. 155:55 (1971)
35. Souvatzoglou,A.:
Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen LH-Bestimmung und der Stimulation der LH-Sekretion
36. Schmidt-Elmendorff,H., Kaiser,E.:
LH-activity in native urines as compared with LH and FSH activities in urinary extracts.
Acta endocr.(Kbh), Suppl. 141,139 (1970)
37. Schulz,K.D., A.Harland, H.Haarmann, and E.Hölzel:
Biochemical effects of luteinizing hormone in the ovary of newborn guinea pigs.
Acta endocr.(Kbh), Suppl. 155:56 (1971)
38. Schuurs,A.H.W.M., Wijngaarden,C.J.van:
A modified haemagglutination inhibition test and its application for the estimation of human luteinizing hormone in unconcentrated urine.
Acta endocr.(Kbh), Suppl. 141,13 (1970)
39. Schwarz,K.:
Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren.
In: Oestrogene. Hypophysentumoren, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1969, p.223
40. Tamada,T., Taymor,M.L., Stark,J.:
A rapid immunologic method for the semiquantitative determination of low concentrations of human chorionic gonadotropin in urine
Amer.J.Obstet.Gynec. 95,249 (1966)
41. Taubert,H.D., Abraham,R., Prinz,W., Fritz,I.:
Investigations on the use of an immunological test for luteinizing hormone in clinical medicine.
Acta endocr. (Kbh), Suppl. 141,133 (1970)

42. Thomas u.Ferin:

Comparative Studies of LH Levels in Plasma and
unconcentrated urine determined by Radioimmunoassay
and Haemagglutination inhibition.

Acta endocr. Suppl.141 (1970)

43. Wide,L., Gemzell,C.A.:

An immunological pregnancy test.

Acta endocr.(Kbh) 35,261 (1960)

44. Wide,L., P.Roos, and C.Gemzell:

Immunological determination of human pituitary
luteinizing hormone (LH)

Acta endocr.(Kbh), 37:445, (1961)

45. Wiesner,B.P., and Crew,F.A.E.:

Proc.roy.Soc.Edinb., 50 (1930)

46. Zondek,B., and Aschheim,S.:

Dtsch.med.Wschr., 52 (1926)

L E B E N S L A U F

Am 18.9.1943 wurde ich als Sohn des Oberleutnants der Luftwaffe Joachim Stein und dessen Ehefrau Ingeborg Stein, geb. Kloos, in Dresden geboren. Ab 1950 besuchte ich die Grundschule in Dresden, die ich 1956 durch meine Flucht aus der damaligen Ostzone verließ.

Zunächst kam ich nach Hamburg und 1958 in ein Internat in Elze bei Hannover. Dort absolvierte ich auch 1966 mein Abitur mit Erfolg. Nach anfänglichen Schwierigkeiten konnte ich 1968 mein Studium der Medizin in München aufnehmen, welches ich 1974 mit dem Staatsexamen beendete.

Zunächst ging ich für 4 Monate in das Kreiskrankenhaus Trostberg und danach in die Poliklinik der Universität München. In dieser Zeit reifte mein Entschluß, Chirurg zu werden, und ich kehrte daher zunächst nach Trostberg zur Erlernung der kleinen und mittleren Chirurgie zurück.

